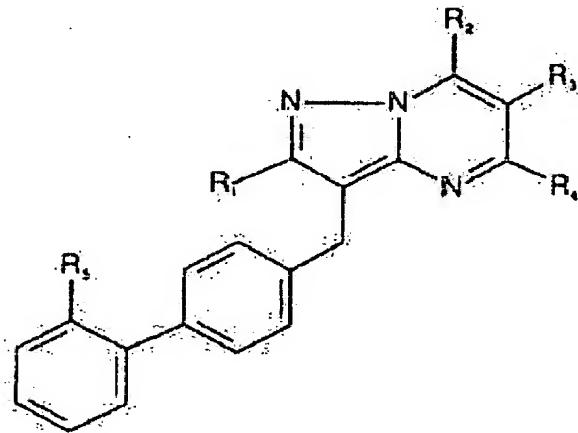


Pyrazolo pyrimidine derivs. - are angiotensin (II) receptor antagonists, useful for treating cardiovascular disorders**Publication number:** FR2690442 (A1)**Publication date:** 1993-10-29**Inventor(s):** NICOLE BRU-MAGNIEZ; ERIC NICOLAI; JEAN-MARIE TEULON**Applicant(s):** UNION PHARMA SCIENT APPL [FR]**Classification:****- international:** C07D487/04; C07D487/00; (IPC1-7): C07D487/04; A61K31/505; C07D231/00; C07D239/00; C07D487/04**- European:** C07D487/04**Application number:** FR19920005182 19920427**Priority number(s):** FR19920005182 19920427**Abstract of FR 2690442 (A1)**

Pyrazolo pyrimidine derivs. of formula (I) and their salts are new. In (I) R1 = 1-6C alkyl or 3-7C cycloalkyl, R2, R3 and R4 = H, halogen, 1-6C alkyl or haloalkyl, -CH2)n-OR6, -(CH2)n-SR6, -NR6R7, or -(CH2)n-COOR6 (where n = 0-5, R6 and R7 = H or 1-6C alkyl), R5 = acid, ester, nitrile, or tetrazole gp.. In prepn. of (I) an amino pyrazole (II) is treated with a beta dicarbonyl cpd. R2(COC(R3)H-COR4 (III) under reflux, either in an alcohol in the presence of a base, or in acetic acid. (R'5 = ester or nitrile.

Conversion of the ester or nitrile gp. R5 in the prod. into an acid or tetrazole gp. follows known methods. USE - (I) are angiotensin II receptor antagonists; useful in the treatment of cardiovascular disorders, esp. hypertension, cardiac insufficiency, and disorders of the arterial wall. LD50 is greater than 300mg/kg p.o. (rat.); The adult oral dose is 1-400mg/day, and the parenteral dose is 0.01-50mg/day.



Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 690 442

(21) N° d'enregistrement national :

92 05182

(51) Int Cl⁵ : C 07 D 487/04, A 61 K 31/505(C 07 D 487/04, 231:00,
239:00)

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 27.04.92.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 29.10.93 Bulletin 93/43.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : Se reporter à la fin du présent fascicule.

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(71) Demandeur(s) : LABORATOIRES UPSA Société
Anonyme — FR.

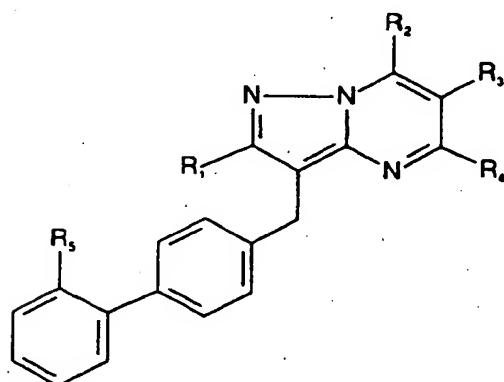
(72) Inventeur(s) : Bru-Magniez Nicole, Nicolaï Eric et
Teulon Jean-Marie.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : Cabinet Beau de Loménie.

(54) Nouveaux dérivés de pyrazolopyrimidine antagonistes des récepteurs à l'Angiotensine II; leurs procédés de
préparation, compositions pharmaceutiques les contenant.

(57) La présente invention concerne les dérivés de formule paroi artérielle.



ainsi que leurs sels d'addition et leur utilisation en thérapie, notamment pour le traitement des maladies cardiovasculaires, en particulier pour le traitement de l'hypertension, de l'insuffisance cardiaque et des maladies de la

FR 2 690 442 - A1



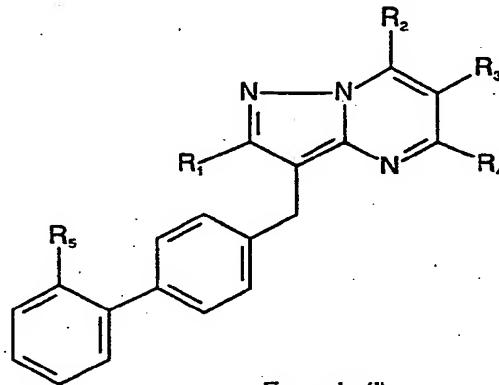
Nouveaux dérivés de pyrazolopyrimidine antagonistes des récepteurs à l'Angiotensine II : leurs procédés de préparation, compositions pharmaceutiques les contenant

La présente invention concerne en tant que produits nouveaux, les dérivés de 5 pyrazolopyrimidine de formule générale (I) ci-dessous ainsi que leurs formes tautomères et éventuellement leurs sels d'addition en particulier les sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.

Les composés en question présentent un profil pharmacologique très intéressant dans la mesure où ils sont doués de propriétés antagonistes des récepteurs à 10 l'Angiotensine II. Ils sont donc particulièrement indiqués pour le traitement des maladies cardiovasculaires, notamment pour le traitement de l'hypertension, pour le traitement de l'insuffisance cardiaque et pour le traitement des maladies de la paroi artérielle.

La présente invention concerne également le procédé de préparation des dits produits et leurs applications en thérapeutique.

15 Ces dérivés de pyrazolopyrimidine sont caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (I) :



dans laquelle :

30 R₁ représente un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle en C₃-C₇.

R₂, R₃ et R₄ identiques ou différents représentent l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou l'un des groupements suivants : un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, un radical halogénoalkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, -(CH₂)_n-O-R₆, -(CH₂)_n-S-R₆, NR₆R₇, -(CH₂)_n-COOR₆, n étant un nombre compris entre 0 et 5, R₆ et R₇ identiques ou différents représentant l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur de 35 1 à 6 atomes de carbone,

R₅ représente un groupement COOH, COOR dans lequel R représente un alkyle inférieur en C₁-C₆ ou un benzyle, CN ou un groupement tétrazole.

Les dérivés précités doivent être considérés également sous leurs formes tautomères et peuvent se présenter sous forme de sels d'addition, en particulier de sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.

Dans la description et les revendications, on entend par alkyle inférieur une chaîne hydrocarbonée ayant de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée. Un alkyle inférieur est par exemple un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertiobutyle, pentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle.

Par radical cycloalkyle en C₃-C₇, on entend un radical cyclique saturé, il s'agit de préférence d'un radical cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane ou cycloheptane.

Par halogène on entend un atome de chlore, brome, iodé ou fluor.

Par radical halogéno alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, on entend un radical alkyle dont 1 à 7 atomes d'hydrogène ont été substitués par 1 à 7 atomes d'halogène. Un radical halogéno alkyle inférieur est par exemple un radical trifluorométhyle, un radical 2,2,2-trifluoro éthyle, un radical pentafluoro éthyle, un radical 2,2-difluoro 3,3,3-trifluoropropyle, un radical heptafluoro propyle.

L'invention concerne en particulier les dérivés de formule générale (I) dans laquelle R₁ représente un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, R₂ et R₄ représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, un radical trifluorométhyle ou un groupement hydroxyle, R₃ représente l'atome d'hydrogène, R₅ représente un groupement nitrile ou tétrazole.

Selon une variante de réalisation, R₁ est un groupement n-propyl ;

Selon une autre variante de réalisation, R₁ est un groupement éthyl ;

Selon une variante de réalisation, R₂ est un groupement méthyl ;

Selon une variante de réalisation, R₃ est l'atome d'hydrogène ;

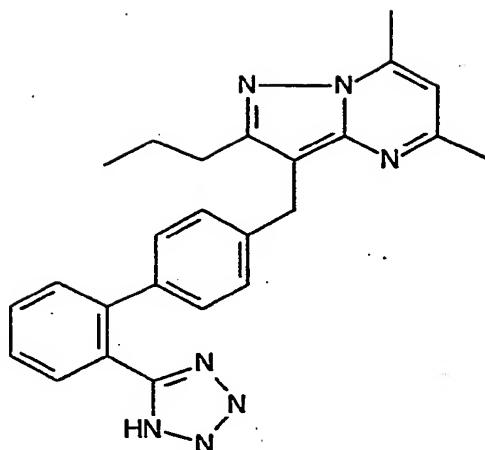
Selon une variante de réalisation, R₄ est un groupement méthyl ;

Selon une variante de réalisation, R₅ est un groupement (tétrazol-5-yl).

Les composés de l'invention particulièrement préférés sont ceux choisis parmi les produits de formule :

3

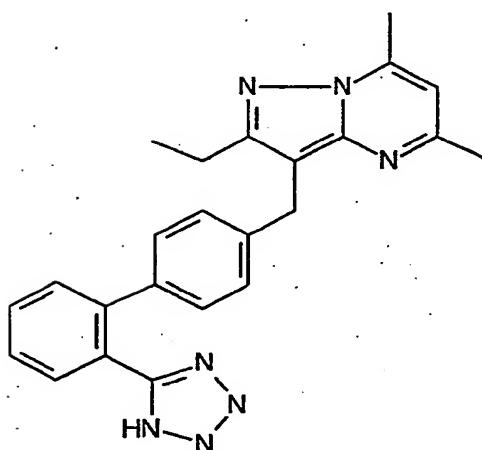
5



10

15

20

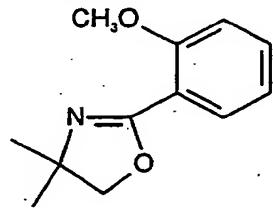


25

Selon l'invention, les composés de formule (I) pourront être synthétisés par la suite des réactions suivantes :

Par réaction du magnésien du p-bromo toluène sur un composé de formule

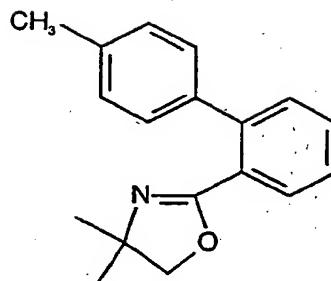
30



on obtiendra un composé de formule

35

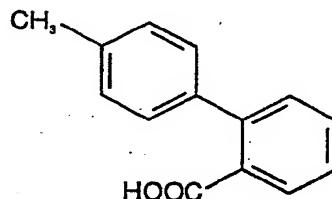
5



10

qui sera hydrolysé pour conduire au composé de formule

15



On trouvera les méthodes opératoires pour les trois étapes décrites ci-dessus dans la référence :

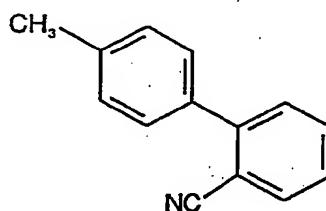
- MEYERS A.I. ; MIHELICH E.D. ; J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 7383.

20

L'acide est ensuite estérifié par un alcool de formule ROH, R étant un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupement benzyle.

Ce même acide peut être transformé en amide primaire par action du chlorure d'acide, obtenu avec le chlorure de thionyle ou l'oxychlorure de phosphore, sur l'ammoniac et cet amide sera transformé en nitrile par action de l'oxychlorure de phosphore dans le diméthylformamide ou du chlorure de thionyle. On obtiendra le nitrile :

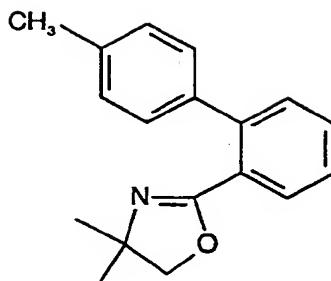
30



35

on peut également préparer ce nitrile en transformant directement le composé oxazoline :

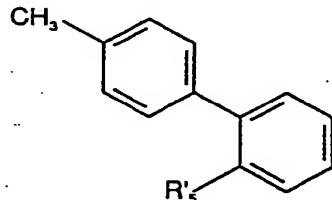
5



précédemment obtenu en dérivé nitrile par traitement dans la pyridine en présence d'oxychlorure de phosphore.

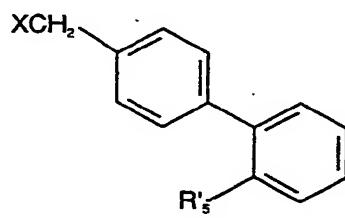
10 Les dérivés ainsi obtenus de formule :

15



20 dans laquelle R5 représente un ester ou un nitrile, sont alors bromés ou chlorés par exemple par le N-bromo succinimide, le N-chlorosuccinimide, le brome ou le chlore, dans un solvant comme le tétrachlorure de carbone, le dibromoéthane ou l'acide acétique, pour conduire aux composés de formule

25



30 dans laquelle, R5 est défini comme ci-dessus et X représente un atome d'halogène, de préférence brome ou chlore.

Ces composés seront ensuite transformés en aldéhyde de formule (II) selon une méthode connue de l'homme de l'art comme celle au nitropropane décrite dans la référence :

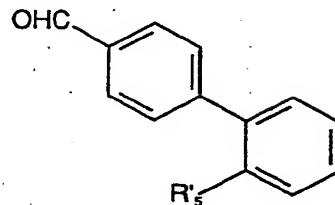
Organic Synthesis Collec. Vol. IV p. 932

35 ou celle à l'hexaméthylène téramine, bien connue sous le nom de réaction de Sommelet

dont on peut trouver un exemple à la référence :

Organic Synthesis Collec. Vol. IV p. 918

5



10

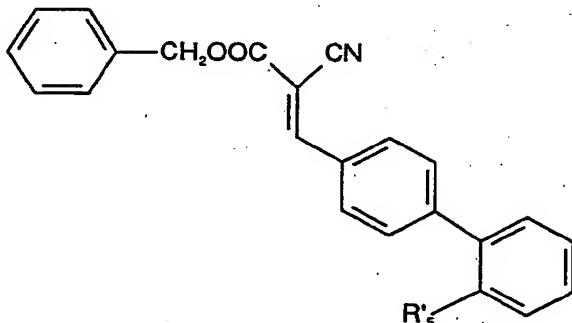
Formule (II)

dans la formule (II), R5 est défini comme ci-dessus.

15

La condensation des aldéhydes de formule (II) selon la réaction de Knoevenagel sur le cyanoacétate de benzyle en présence d'une amine permettra d'obtenir les composés de formule (III)

20



25

Formule (III)

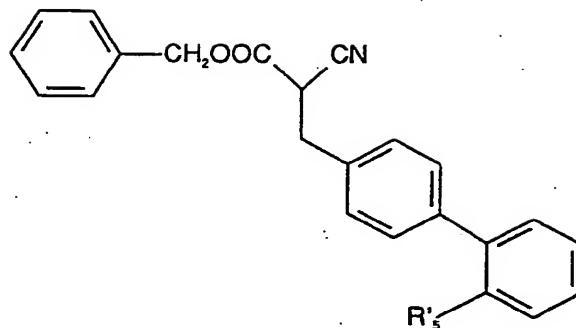
dans laquelle, R5 est défini comme ci-dessus.

30

Par réduction des dérivés de formule (III) à l'aide du cyanoborohydride de sodium par exemple, on obtiendra les dérivés de formule (IV)

35

5



10

Formule (IV)

13 dans laquelle R₅' est défini comme ci-dessus ;
 Ces dérivés de formule (IV) conduiront après métallation par un agent comme un hydrure de lithium, potassium ou sodium ou le butyllithium dans un solvant anhydre comme le tétrahydrofurane ou le diméthylformamide puis réaction avec des chlorures d'acide de

15 formule (V)

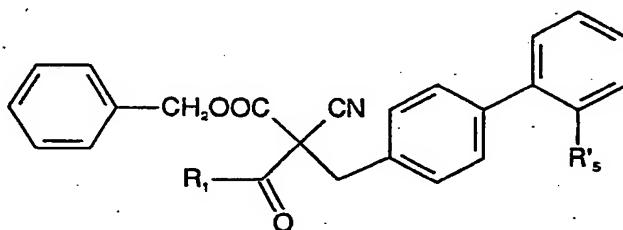


Formule (V)

20

18 dans laquelle R₁ est défini comme ci-dessus,
 aux dérivés de formule (VI) :

25



Formule (VI)

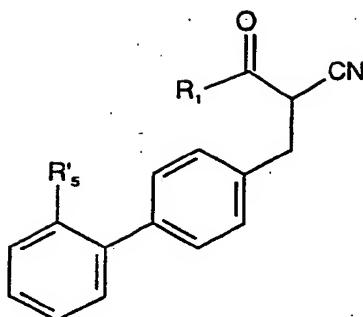
30

22 dans la formule (VI), R₁ et R₅' sont définis comme ci-dessus.

25 Par hydrogénéation catalytique, dans un solvant tel que l'éthanol ou le 2-méthoxy éthanol, en présence de catalyseur comme le Palladium sur charbon, des dérivés de formule (VI), on obtiendra une débenzylation et une décarboxylation qui permettront

35 d'obtenir les composés de formule (VII) :

5



Formule (VII)

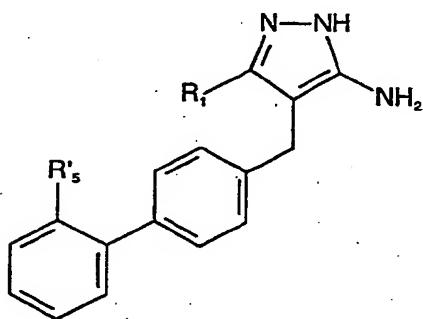
10

dans laquelle R_1 et R_5' sont définis comme ci-dessus.

La cyclisation de ces cétonitriles de formule (VII) par action de l'hydrazine au reflux d'un alcool comme l'éthanol par exemple, conduira aux 3-amino pyrazole de formule (VIII) :

15

20



Formule (VIII)

25

dans laquelle R_1 et R_5' sont définis comme ci-dessus.

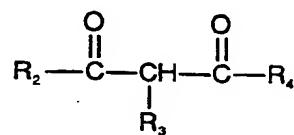
La cyclisation de ces dérivés de formule (VIII) avec des composés β -dicarbonylés, sous leur forme cétonique libre ou sous la forme de cétal, permettra l'obtention des dérivés pyrazolo [1,5-a] pyrimidines de formule générale (I) définie ci-dessus.

30

Ces dérivés β -dicarbonylés peuvent être :

- des dialdéhydes, des dicétones ou des aldéhydes cétoniques de formule

35



R₂ et R₄ ne pouvant représenter ici qu'un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical halogéné alkyle inférieur ou encore une fonction -(CH₂)_n-O-R₆, -(CH₂)_n-S-R₆ ou -(CH₂)_n-COOR₆, R₆ et n étant défini comme ci-dessus mais

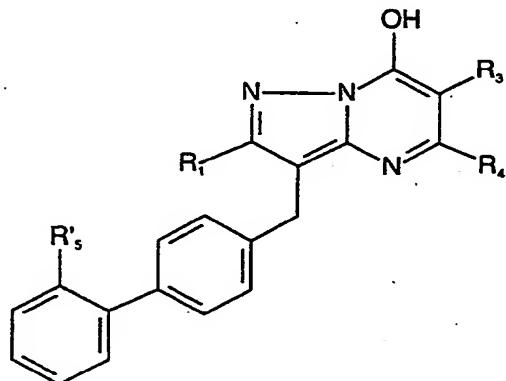
5 n devra être différent de 0 dans le cas de -(CH₂)_n-O-R₆ ou de -(CH₂)_n-S-R₆, R₃ étant défini comme ci-dessus, dans ce cas, la réaction avec les dérivés de formule (VIII) pourra être effectuée au reflux dans un solvant alcoolique, tel que l'éthanol par exemple, en présence d'une amine comme la pipéridine

10 - des céto-esters de formule R₄-CO-CH(R₃)-CO₂R₈,

15 R₃ et R₄ ayant la même définition que pour les dérivés β -dicarbonylés définis au dessus, R₈ étant un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone préférentiellement méthyl ou éthyl ;

La réaction étant alors réalisée au reflux de l'acide acétique et conduit à des dérivés de formule

15



20

25 dans laquelle R₁, R₃, R₄ et R₅ ont la même signification que ci-dessus ;

- des diesters de formule R₈O₂C-CH(R₃)-CO₂R₈,

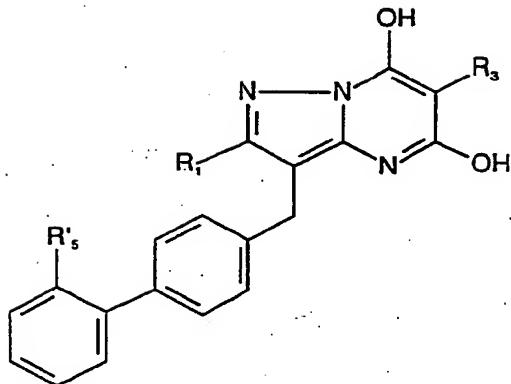
R₃ et R₈ étant définis comme dans le cas précédent.

La réaction étant alors réalisée dans un alcool tel que l'éthanol par exemple en présence de l'alcoolate de sodium correspondant et conduit à des dérivés de

30 formule

10

5

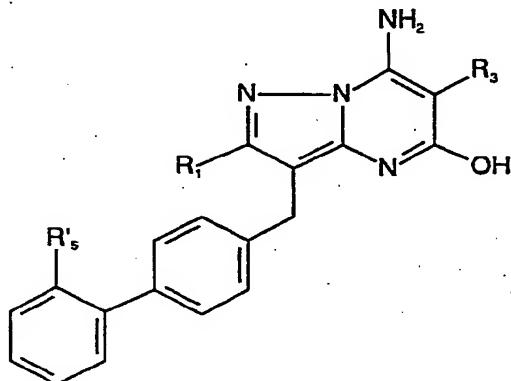


10

dans laquelle R_1 , R_3 et R'_5 ont la même signification que ci-dessus ;
 -des cyano-esters de formule $R_8O_2C-CH(R_3)-CN$,
 R_3 et R_8 étant définis comme ci-dessus,
 la réaction étant réalisée dans les mêmes conditions que pour les diesters et
 15 conduit à des composés de formule

20

25



30

35

dans laquelle R_1 , R_3 et R'_5 ont la même signification que ci-dessus.

Des exemples des réactions citées ci-dessus se trouvent dans la littérature à la référence :

Y. Makisumi ; Chem. Pharm. Bull. 1962, vol. 10, 612.

Les dérivés de formule (I) dans lesquels R_2 , R_3 ou R_4 représentent un groupement OR_6 , SR_6 ou NR_6R_7 pourront être préparés à partir de dérivés de formule (I) dans lesquels R_2 , R_3 ou R_4 représentent le groupement hydroxy, par chloration à l'aide d'un agent comme l'oxychlorure de phosphore par exemple, puis réaction du dérivé chloré obtenu avec des dérivés de formule HOR_6 ou HSR_6 , préalablement métallés par le sodium, le potassium ou le lithium si nécessaire, ou

NHR₆R₇, R₆ et R₇ étant définis comme ci-dessus.

Une variante pour préparer les dérivés de formule (I) dans lesquels R₂, R₃ ou R₄ représentent un groupement (CH₂)_{n+1}OH pourra être utilisée : La réduction

5 des dérivés de formule (I) dans lesquels R₂, R₃ ou R₄ représentent un groupement (CH₂)_nCOOR', R' étant un alkyle inférieur, à l'aide d'un agent réducteur tel que l'hydrure double de lithium et d'aluminium ou le borohydrure de lithium, de sodium ou de potassium ; le choix de l'agent de réduction se faisant de façon à respecter les autres fonctions présentes.

10 Le passage aux composés de formule (I) où R₅ représente une fonction acide, se fera par hydrolyse des dérivés où R₅ ou R'5 représente une fonction ester.

15 Le passage aux composés de formule (I), où R₅ représente un tétrazole se fera à partir des dérivés où R₅ ou R'5 représente une fonction nitrile par action d'un équivalent d'azoture de sodium dans un solvant tel que le diméthyl formamide en présence d'un sel d'ammonium comme le chlorure d'ammonium ou encore avec un azoture de trialkyl étain au reflux du toluène suivi d'un traitement à l'acide chlorhydrique gazeux dans le tétrahydrofurane.

20 Des sels d'addition de certains composés de formule (I) peuvent s'obtenir, en particulier des sels d'addition pharmaceutiquement acceptables. On peut citer en particulier lorsque R₂, R₃, R₄ ou R₅ présente une fonction acide ou tétrazole les sels de sodium, potassium, calcium, d'amine comme la dicyclohexylamine ou d'amino acide comme la lysine, et lorsque R₂, R₃, R₄ ou R₅ présente une fonction amine un sel d'acide minéral ou organique comme chlorhydrate, méthane sulfonate, acétate, maléate, succinate, fumarate, sulfate, lactate ou citrate par exemple.

25 Les nouveaux composés selon l'invention possèdent des propriétés remarquables comme antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II et peuvent être utilisés en thérapeutique pour le traitement de maladies cardiovasculaires en particulier pour traiter l'hypertension, l'insuffisance cardiaque et les maladies de la paroi artérielle.

30 Ainsi, l'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif, les médicaments constitués par une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I), tel que précédemment défini, ou éventuellement un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.

Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, par voie parentérale, par voie transdermique ou par voie oculaire.

35 Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les

comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les systèmes transdermiques et les collyres. Elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif, constitué par une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) défini ci-dessus ou un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le 5 talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, la polyvidone, les dérivés de la cellulose, le beurre de cacao, les glycérides semi-synthétiques, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les glycols, les divers agents 10 mouillants, dispersants ou émulsifiants, les gels de silicone, certains polymères ou copolymères, les conservateurs, arômes et colorants.

15 L'invention couvre encore une composition pharmaceutique à activité antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II permettant notamment de traiter favorablement les maladies cardiovasculaires, en particulier l'hypertension et l'insuffisance cardiaque caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) précité ou un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables pouvant être incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

20 La posologie varie notamment en fonction de la voie d'administration, de l'affection traitée et du sujet en cause.

Par exemple, chez l'adulte de poids moyen 60 à 70 kg, elle peut varier entre 1 et 400 mg de principe actif en une ou plusieurs doses journalières, par voie orale ou de 0,01 à 50 mg en une ou plusieurs doses journalières par voie parentérale.

25 L'invention couvre encore un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique, caractérisé en ce qu'on incorpore une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) tel que défini précédemment, ou un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable. Selon une caractéristique particulière, cette 30 composition pharmaceutique est formulée sous forme de gélules, de comprimés dosés de 1 à 400 mg ou sous forme de préparations injectables dosées de 0,01 à 50 mg.

35 L'invention couvre encore un procédé de traitement thérapeutique des mammifères, caractérisé en ce qu'on administre à ce mammifère une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) telle que précédemment définie ou un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.

En thérapeutique animale, la dose journalière utilisable devrait habituellement se situer de 1 à 100 mg par kg.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention seront mieux compris à la lecture qui va suivre de quelques exemples de préparation nullement limitatifs, mais 5 donnés à titre d'illustration.

10

15

20

25

30

35

Exemple 1 2-(2'-cyanobiphényl-4-yl)méthylidène cyanoacétate de benzyle

Formule (III) : $R'5 = CN$

5

59.7 g de 4-(2-cyanophényl) benzaldéhyde sont dissous dans 350 ml de dioxane. 50.4 g de cyanoacétate de benzyle sont ajoutés ainsi que 1 ml de pipéridine. Le mélange est agité 15 minutes à température ambiante, puis chauffé à 45°C jusqu'à dissolution complète et agité 3 heures à température ambiante. Les 10 cristaux formés sont essorés, lavés à l'éther et séchés pour donner 95.4 g de 2-(2'-cyanobiphényl-4-yl)méthylidène cyanoacétate de benzyle sous forme de cristaux de point de fusion 152°C.

10

Préparation du 4-(2-cyanophényl) benzaldéhyde :

15

A) 4'-méthyl 2-cyanobiphényl :

18.5 g d'acide (4'-méthylbiphényl-2-yl)carboxylique préparé selon MEYERS A.I. ; MIHELICH E.D. ; J. Am. Chem. Soc., 1975 97 (25), 7383, sont chauffés au reflux dans 60 ml de chlorure de thionyle pendant deux heures. Le chlorure de thionyle est concentré sous vide et le résidu est versé sur une solution à 28 % d'hydroxyde d'ammonium, le mélange est agité pendant 30 minutes et les cristaux obtenus sont essorés et lavés à l'éther puis séchés pour donner 14.5 g de (4'-méthylbiphényl-2-yl)carboxamide sous forme de cristaux de point de fusion 128°C. Ces cristaux sont repris dans 50 ml de chlorure de thionyle et le mélange est chauffé 3 heures au reflux puis concentré sous vide pour donner 9 g de 4'-méthyl 2-cyanobiphényl sous forme de cristaux de point de fusion 45-46°C.

20

25

B) 4'-bromométhyl 2-cyanobiphényl :

7.9 g de 4'-méthyl 2-cyanobiphényl préparé en A) sont dissous dans 100 ml de tétrachlorure de carbone en présence de 7.3 g de N-bromosuccinimide et de 0.3 g de peroxyde de benzoyle. Le mélange est chauffé au reflux pendant 6 heures et les cristaux sont filtrés, la solution restante est concentrée sous vide et le résidu est cristallisé dans l'éther pour donner 6.6 g de 4'-bromométhyl 2-cyanobiphényl sous forme de cristaux de point de fusion 115-118°C.

30

35

C) 4-(2-cyanophényl)benzaldéhyde :

5.5 g de sodium sont dissous dans 200 ml de méthanol et 21.2 g de 2-nitro propane sont ajoutés, le mélange est agité 10 minutes à température ambiante et

58.8 g de 4'-bromométhyl 2-cyanobiphényl préparé en B) sont ajoutés ainsi que 300 ml. de méthanol. Le mélange est chauffé 4 heures à 50°C puis le méthanol est évaporé sous vide. Le résidu est repris à l'eau et les cristaux formés sont essorés, lavés à l'eau et à l'éther pour donner 40 g de 4-(2-cyanophényle)benzaldéhyde sous forme de cristaux de point de fusion 165°C.

5

Exemple 2 2-(2'-cyanobiphényl-4-yl)méthyl cyanoacétate de benzyle

10

Formule (IV) : $R'_5 = CN$

15

20

25

30

95.4 g de 2-(2'-cyanobiphényl-4-yl)méthylidène cyanoacétate de benzyle, préparés à l'exemple 1 sont mis en suspension dans 1.2 litre de méthanol. 18.2 g de cyanoborohydure de sodium sont ajoutés ainsi que 6 ml d'une solution de bromocrésol vert à 0.02 %. Le mélange est agité à température ambiante et de l'acide chlorhydrique concentré est ajouté goutte à goutte jusqu'à apparition d'une coloration jaune. Après agitation le mélange vire de nouveau au vert et de l'acide chlorhydrique est à nouveau ajouté goutte à goutte. Cette opération est renouvelée jusqu'à ce que la coloration jaune persiste (addition d'environ 12 ml d'acide chlorhydrique concentré). Le mélange est ensuite agité 1 heure 30 minutes à température ambiante, puis les solvants sont évaporés sous vide, le résidu est repris à l'eau et extrait à l'éther, puis lavé avec une solution de carbonate de sodium. La phase éthérée est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide pour donner 96 g de 2-(2'-cyanobiphényl-4-yl)méthyl cyanoacétate de benzyle sous forme d'huile utilisée telle quelle pour la suite.

Exemple 3 2-cyano 2-(2'-cyanobiphényl-4-yl)méthyl 3-oxohexanoate de benzyle

Formule (VI) : $R_1 = n\text{-Propyl}, R'_5 = CN$

35

88 g de 2-(2'-cyanobiphényl-4-yl)méthyl cyanoacétate de benzyle, préparés à l'exemple 2, sont dissous dans 1 litre de tétrahydrofurane anhydre et 9.6 g d'hydrure de sodium à 60 % sont ajoutés. Le mélange est agité 30 minutes à température ambiante, puis est refroidi par un mélange glace/sel. 25 ml de chlorure de butyryle sont ajoutés goutte à goutte, puis le mélange est chauffé une heure à 50°C. Le solvant est évaporé

sous vide et le résidu est repris à l'eau et extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée sous vide pour donner 109 g de 2-cyano 2-(2'-cyanobiphényl-4-yl)méthyl 3-oxohexanoate de benzyle sous forme d'huile utilisée telle quelle pour la suite.

5

Exemple 4 2-(2'-cyanobiphényl-4-yl)méthyl 3-oxohexanenitrile

Formule (VII) : $R_1 = n\text{-Propyl}, R'_5 = CN$

10 109 g de 2-cyano 2-(2'-cyanobiphényl-4-yl)méthyl 3-oxohexanoate de benzyle sont dissous dans 1 litre de 2-méthoxy éthanol, 5 g de Palladium sur charbon à 5 % sont ajoutés et le mélange est mis à hydrogénier sous pression ordinaire. Lorsque l'absorption d'hydrogène à cessé, le catalyseur est filtré et le solvant évaporé sous vide pour donner 78 g de 2-(2'-cyanobiphényl-4-yl)méthyl 3-oxohexanenitrile sous forme d'huile utilisée telle quelle pour la suite.

Exemple 5 2-cyano 2-(2'-cyanobiphényl-4-yl)méthyl 3-oxopentanoate de benzyle

20 **Formule (VI) :** $R_1 = Ethyl, R'_5 = CN$

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 3.

Huile utilisée telle quelle pour la suite.

25 **Exemple 6** 2-(2'-cyanobiphényl-4-yl)méthyl 3-oxopentanenitrile

Formule (VII) : $R_1 = Ethyl, R'_5 = CN$

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 4.

30 Huile utilisée telle quelle pour la suite.

Exemple 7 Chlorhydrate de 3-amino 4-(2'-cyanobiphényl-4-yl)méthyl 5-n-propylpyrazole

35 **Formule (VIII) :** $R_1 = n\text{-Propyl}, R'_5 = CN$

68 g de 2-(2'-cyanobiphényl-4-yl)méthyl 3-oxohexanenitrile préparés à l'exemple 4, sont dissous dans 100 ml d'éthanol. 30 ml d'hydrate d'hydrazine sont ajoutés et le mélange est chauffé 6 heures au reflux. Les solvants sont concentrés sous vide et le résidu est repris à l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et après addition d'éther chlorhydrique les cristaux obtenus sont essorés et lavés à l'éther et à l'acétate d'éthyle puis séchés pour donner 53.8 g de Chlorhydrate de 3-amino 4-(2'-cyanobiphényl-4-yl)méthyl 5-n-propylpyrazole sous forme de cristaux de point de fusion 185°C.

10 **Exemple 8** Chlorhydrate de 3-amino 4-(2'-cyanobiphényl-4-yl)méthyl 5-éthylpyrazole

Formule (VIII) : $R_1 = \text{Ethyl}, R_5 = \text{CN}$

15 Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 7.
Cristaux de point de fusion 225°C.

Exemple 9 5,7-diméthyl 3-(2'-cyanobiphényl-4-yl)méthyl 2-éthylpyrazolo [1,5-a] pyrimidine

20 Formule (I) : $R_1 = \text{Ethyl}, R_2 = R_4 = \text{méthyl}, R_3 = \text{H}, R_5 = \text{CN}$

4 g de 3-amino 4-(2'-cyanobiphényl-4-yl) méthyl 5-éthylpyrazole (obtenus par traitement du chlorhydrate du 3-amino 4-(2'-cyanobiphényl-4-yl)méthyl 5-éthylpyrazole, préparés à l'exemple 8, par une solution de soude, suivi d'une extraction au dichlorométhane et évaporation sous vide du solvant) sont dissous dans 40 ml d'éthanol. 1.2 g de 2,4-pentanedione sont ajoutés ainsi que 2 gouttes de pipéridine. Le mélange est chauffé au reflux pendant 6 heures puis le solvant est concentré sous vide, le résidu est repris à l'eau et extrait à l'éther, la phase éthérée est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide, l'huile obtenue cristallise dans un mélange éther/pentane pour donner 3.5 g de 5,7-diméthyl 3-(2'-cyanobiphényl-4-yl)méthyl 2-éthylpyrazolo [1,5-a] pyrimidine sous forme de cristaux de point de fusion 109°C.

Exemple 10 5,7-diméthyl 3-(2'-cyanobiphényl-4-yl)méthyl 2-n-propyl pyrazolo [1,5-a] pyrimidine

Formule (I) : $R_1 = n\text{-Propyl}, R_2 = R_4 = \text{méthyl}, R_3 = H, R_5 = \text{CN}$

5

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 9.

Huile utilisée telle quelle pour la suite.

Exemple 11 5,7-diméthyl 3-[2'-(tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl 2-éthyl pyrazolo [1,5-a] pyrimidine

10

Formule (I) : $R_1 = \text{Ethyl}, R_2 = R_4 = \text{méthyl}, R_3 = H,$
 $R_5 = \text{tétrazol-5-yl}$

15

3.5 g de 5,7-diméthyl 3-(2'-cyanobiphényl-4-yl) méthyl 2-éthylpyrazolo [1,5-a] pyrimidine, préparés à l'exemple 9, sont dissous dans 100 ml de toluène. 2.1 g d'azoture de triméthylétain sont ajoutés et le mélange est chauffé 20 heures au reflux. Les cristaux formés sont essorés à chaud et repris dans 50 ml de tétrahydrofurane. Du gaz chlorhydrique est mis à barboter dans le mélange jusqu'à passage complet en solution et, après agitation 1 heure à température ambiante, un précipité est formé. Ce précipité est essoré et repris dans une solution de potasse qui est lavée à l'éther avant d'être acidifiée par barbotage de dioxyde de soufre. Les cristaux formés sont essorés et séchés pour donner 2 g de 5,7-diméthyl 3-[2'-(tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl 2-éthylpyrazolo [1,5-a] pyrimidine sous forme de cristaux de point de fusion 198-199°C.

25

Exemple 12 5,7-diméthyl 3-[2'-(tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl] méthyl 2-n-propylpyrazolo [1,5-a] pyrimidine

30

Formule (I) : $R_1 = n\text{-Propyl}, R_2 = R_4 = \text{méthyl}, R_3 = H,$
 $R_5 = \text{tétrazol-5-yl}$

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 11.

Cristaux de point de fusion 159-160°C.

Le chlorhydrate est obtenu par dissolution dans l'éthanol et traitement par l'éther chlorhydrique, sous forme de cristaux de point de fusion 230-232°C.

Exemple 13 3-(2'-cyanobiphényl-4-yl) méthyl 7-hydroxy 5-méthyl 2-n-propylpyrazolo [1,5-a] pyrimidine

Formule (I) : $R_1 = n\text{-Propyl}, R_2 = OH, R_4 = \text{méthyl}, R_3 = H,$
 5 $R_5 = CN$

8 g de 3-amino 4-(2'-cyanobiphényl-4-yl) méthyl 5-n-propylpyrazole, préparés à l'exemple 7 et 3.3 g d'acétoacétate d'éthyle sont dissous dans 40 ml d'acide acétique et le mélange est chauffé 3 heures au reflux. Après 48 heures à température ambiante les 10 cristaux formés sont essorés et lavés à l'éther, puis repris dans le chloroforme. La solution chloroformique est lavée par une solution aqueuse d'ammoniac, puis séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. Le résidu obtenu cristallise dans l'éther pour donner 6 g de 3-(2'-cyanobiphényl-4-yl)méthyl 7-hydroxy 5-méthyl 2-n-propylpyrazolo [1,5-a] pyrimidine sous forme de cristaux de point de fusion 200°C.

15 **Exemple 14 3-[2'-(tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl 7-hydroxy 5-méthyl 2-n-propylpyrazolo [1,5-a] pyrimidine**

20 Formule (I) : $R_1 = n\text{-Propyl}, R_2 = OH, R_4 = \text{méthyl}, R_3 = H,$
 $R_5 = \text{tétrazol-5-yl}$

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 11.

Cristaux de point de fusion 192-194°C.

25 **Exemple 15 3-(2'-cyanobiphényl-4-yl) méthyl 2-n-propylpyrazolo [1,5-a] pyrimidine**

Formule (I) : $R_1 = n\text{-Propyl}, R_2 = R_3 = R_4 = H, R_5 = CN$

30 10 g de 3-amino 4-(2'-cyanobiphényl-4-yl)méthyl 5-n-propylpyrazole, préparés à l'exemple 7, et 5.2 g de 1,1,3,3-tétraméthoxypropane sont dissous dans 100 ml d'éthanol et 2.7 ml d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange est chauffé 1 heure au reflux et concentré à sec sous vide. Le résidu est repris avec une solution de soude 1N et extrait au chloroforme. La phase organique est concentrée sous vide et le résidu cristallise dans l'éther isopropylique pour donner 4.9 g de 3-(2'-cyanobiphényl-4-yl) méthyl

2-n-propylpyrazolo [1,5-a] pyrimidine sous forme de cristaux de point de fusion 92°C.

Exemple 16 3-[2'-(tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl 2-n-propylpyrazolo [1,5-a] pyrimidine

5

Formule (I) : $R_1 = n\text{-Propyl}$, $R_2 = R_3 = R_4 = H$,
 $R_5 = \text{tétrazol-5-yl}$

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 11.

10 Cristaux de point de fusion 220-222°C.

Exemple 17 3-(2'-cyanobiphényl-4-yl) méthyl 5,7-di(trifluorométhyl) 2-n-propylpyrazolo [1,5-a]pyrimidine

15 **Formule (I) :** $R_1 = n\text{-Propyl}$, $R_2 = R_4 = CF_3$ $R_3 = H$, $R_5 = CN$

6.8 g de 3-amino 4-(2'-cyanobiphényl-yl-4)méthyl 5-n-propylpyrazole, préparés à l'exemple 7, et 4.5 g de 1,1,1,5,5,5-hexafluoro acétylacétone sont dissous dans 70 ml d'éthanol et 0.5 ml de pipéridine. Le mélange est chauffé au reflux 6 heures puis 20 concentré sous vide et le résidu obtenu est repris à l'eau et extrait à l'éther. La phase éthérée est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. Le résidu est chromatographié sur gel de silice avec le chloroforme comme éluant pour donner 5 g de 3-(2'-cyanobiphényl-4-yl) méthyl 5,7-di(trifluorométhyl) 2-n-propylpyrazolo [1,5-a]pyrimidine sous forme d'huile utilisée telle quelle pour la suite.

25

Exemple 18 3-[2'-(tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl 5,7di(trifluorométhyl) 2-n-propylpyrazolo[1,5-a] pyrimidine

30 **Formule (I) :** $R_1 = n\text{-Propyl}$, $R_2 = R_4 = CF_3$, $R_3 = H$,

$R_5 = \text{tétrazol-5-yl}$

Préparé selon le mode opératoire de l'exemple 11.

Cristaux de point de fusion 199-200°C.

PHARMACOLOGIE

5 I. Principe

L'affinité des produits des exemples pour les récepteurs de l'angiotensine II est évaluée par technique de déplacement d'un radioligand spécifiquement fixé sur les récepteurs surrénaux de l'angiotensine II, chez le rat.

10

II. Mode opératoire

Une aliquote d'un homogénat de surrénales de rat incube en présence d'une concentration unique de [¹²⁵I] - SIAII (Sar¹, Tyr⁴, Ile⁸ - angiotensine II), antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, et de deux concentrations d'agents compétiteurs (10⁻⁵ M, 10⁻⁷ M) durant 60 min à 25°C.

La réaction est achevée par ajout de tampon, puis rapide filtration à travers des filtres de papier de verre. La liaison non spécifique est déterminée en présence d'angiotensine II.

30 III. Expression des résultats

25 Les résultats sont exprimés, pour les concentrations testées, en pourcentage de déplacement du radioligand spécifiquement fixé sur les récepteurs surrénaux de l'angiotensine II.

30

35

IV. Résultats

		$10^{-5}M$	$10^{-7}M$
5	Exemple 12, HCl	63	54

TOXICOLOGIE

10

Les produits des exemples décrits présentent, après administration par voie orale une excellente tolérance.

Leur dose létale 50 chez le rat a été évaluée supérieure à 300 mg/kg.

15

CONCLUSION

Les produits des exemples décrits présentent une bonne affinité pour les récepteurs à l'angiotensine II. A ce titre, ils pourront être utilisés avec bénéfice dans les diverses pathologies où l'angiotensine II est impliquée, en particulier dans les traitements de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque, à des posologies de 1 à 400 mg par voie orale et 0.01 à 50 mg par voie intraveineuse, en une ou plusieurs prises par jour.

25

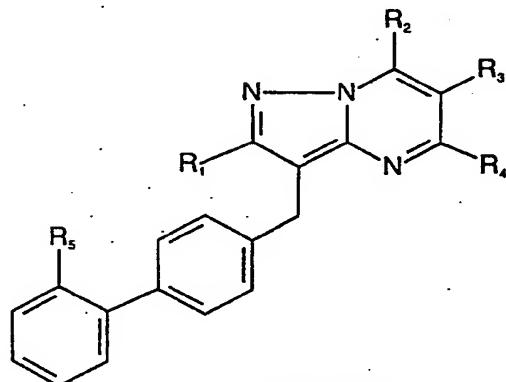
30

35

REVENDICATIONS

1. Dérivés de pyrazolopyrimidine caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale :

5



Formule (I)

15 dans laquelle :

R₁ représente un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle en C₃-C₇,

20 R₂, R₃ et R₄ identiques ou différents représentent l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou l'un des groupements suivants : un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, un radical halogénoalkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, -(CH₂)_n-O-R₆, -(CH₂)_n-S-R₆, NR₆R₇, -(CH₂)_n-COOR₆, n étant un nombre compris entre 0 et 5, R₆ et R₇ identiques ou différents représentant l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,

25 R₅ représente une fonction acide, ester, nitrile ou un groupement tétrazole ; ainsi que leurs sels d'addition, en particulier les sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.

2. Dérivés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que :

R₁ représente un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,

30 R₂ et R₄ représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, un radical trifluorométhyle ou un groupement hydroxyle,

R₃ représente l'atome d'hydrogène,

R₅ représente un groupement nitrile ou tétrazole

3. Dérivés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que R₁ est un groupement n-propyl ou éthyl.

35 4. Dérivés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisés en ce que R₂ est

un groupement méthyl.

5. Dérivés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisés en ce que R₃ est l'atome d'hydrogène.

6. Dérivés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisés en ce que R₄ est 5 un groupement méthyl.

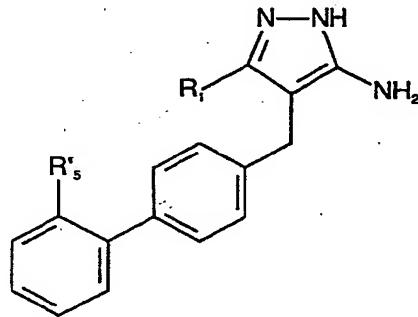
7. Dérivés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisés en ce que R₅ est un groupement tétrazole.

8. Dérivés selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi les dérivés :

10 - 2-n-propyl 3-[(2'-(1-H-tétrazol-5-yl) biphenyl-4-yl) méthyl] 5,7-diméthyl pyrazolo [1,5-a] pyrimidine

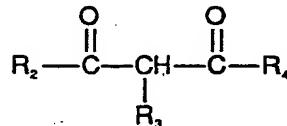
- 2-éthyl 3-[(2'-(1-H-tétrazol-5-yl) biphenyl-4-yl) méthyl] 5,7-diméthyl pyrazolo [1,5-a] pyrimidine

15 9. Procédé de préparation des dérivés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 caractérisé en ce qu'il comprend la réaction d'un dérivé de formule



25

dans laquelle R₁ est tel que défini à la revendication 1 et R'₅ représente une fonction ester ou nitrile avec des composés β -dicarbonylés de formule



35 dans laquelle R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis à la revendication 1, au reflux d'un alcool en présence d'une base comme la pipéridine ou un alcoolate de sodium, potassium ou lithium ou au reflux de l'acide acétique ; et dans le cas où

R₅ représente une fonction ester, le passage à la fonction acide se fera par hydrolyse basique ou acide, dans le cas où R₅ est un nitrile le passage à la fonction tétrazole se fera par action d'un équivalent d'azoture de sodium dans un solvant tel que le diméthylformamide en présence d'un sel d'ammonium comme le chlorure d'ammonium ou encore avec un azoture de trialkyl étain au reflux du toluène suivi d'un traitement à l'acide chlorhydrique gazeux dans le tétrahydrofurane.

5. 10. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 8, ou l'un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, en association avec un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

10. 11. Composition pharmaceutique à activité antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 8, ou l'un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, en association avec un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

15. 12. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique, caractérisé en ce qu'on incorpore une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, ou un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

20. 13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que la composition pharmaceutique est formulée sous forme de gélules, de comprimés dosés de 1 à 400 mg ou sous forme de préparations injectables dosées de 0,01 à 50 mg.

25

30

35

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national
FR 9205182
FA 471755

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	<p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. vol. 35, no. 5, 6 Mars 1992, WASHINGTON US pages 877 - 885</p> <p>A. P. THOMAS ET AL. 'New nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. 1. Synthesis, biological properties, and structure-activity relationships of 2-alkyl benzimidazole derivatives' * page 878, tableau I *</p> <p>-----</p>	1, 11
DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CLS)		
C07D A61K		
1		
Date d'achèvement de la recherche 08 JANVIER 1993		Examinateur VOYIAZOGLOU D.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		